

## II . 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

繊毛障害による先天異常疾患群の臨床研究、生体試料を用いた分子生物学的研究

研究代表者 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長

研究要旨

繊毛障害による先天異常症候群（有馬症候群、ジュベール症候群、デカバン症候群、セニール・ローケン症候群、COACH症候群）の診断基準と患者データベース作成のための遺伝子診断を確立する。有馬症候群の血液由来DNAで全ゲノムのcopy number variation (CNV) を調べた。その結果、病的CNVはなかった。ジュベール症候群、デカバン症候群、セニール・ローケン症候群、COACH症候群の既報告25遺伝子解析のためのprimerを作成した。今後、有馬症候群の原因遺伝子を同定するためにエクソン解析を行なう。また、現在集積している繊毛障害による先天異常症候群について、既報告25遺伝子解析を行なう。

A．研究目的

繊毛障害による先天異常症候群（有馬症候群、ジュベール症候群、デカバン症候群、セニール・ローケン症候群、COACH症候群）の診断基準と患者データベース作成のための遺伝子診断を確立する。これらの疾患は共通して、重度の発達障害、小脳虫部欠損（低形成）、腎障害をきたすことが知られ、共通の病態が想定されている。有馬症候群の原因遺伝子は、これまで報告がないが、他の疾患は25の遺伝子異常が報告されている。そこで、有馬症候群の原因遺伝子の同定と他の疾患の遺伝子診断を確立する。

B．研究方法

有馬症候群の臨床診断をされた4家計5症例の血液由来DNAを東京都立東部療育センターよりうけ、Agilent社ヒトCGHアレイで全ゲノムのcopy number variation (CNV) を調べ、異常が明らかでなかったものについて、次世代シーケンサーで解析する。ジュベール症候群、デカバン症候群、セニール・ローケン症候群、COACH症候群と診断された症例では、既報告25遺伝子について（Ion Torrent, Applied Biosystems社）で遺伝子解析する（表1）。

C．研究結果

有馬症候群の病的なCNVは明らかなものはなかった。ジュベール症候群、デカバン症候群、セニール・ローケン症候群、COACH症候群の既報告25遺伝子について、NCBIより遺伝子情報を収集し、これら全遺伝子のprimer setを作成した。

D．考察

有馬症候群の複数の症例で病的なCNVは明らかなものがなかったことからゲノム構造の数的異常はないものと考えられる。一方、他の4疾患より均一な症状を呈することから、有馬症候群の原因遺伝子は

単一遺伝子である可能性がある。これらのことから、今後次世代シーケンサーによるエクソン解析を行なう。また、既報告25遺伝子のprimer-setを作成したので、有馬症候群も含めて解析する。

E．結論

有馬症候群の複数の症例で病的なCNVは明らかなものがなかった。

G．研究発表

1.論文発表

1. Arai A, Saito T, Hanai S, Otsuki T, Nakagawa E, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Abnormal maturation and differentiation of neocortical neurons in epileptogenic cortical malformation: unique distribution of layer-specific marker cells of focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly. *Brain Res* 2012;1470:89-97.
2. Sakakibara T, Sukigara S, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Yuko Saito Y, Sato N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Imbalance of interneuron distribution between neocortex and basal ganglia: Consideration of epileptogenesis of focal cortical dysplasia. *J Neurol Sci* 2012; 323: 128-133.
3. Sakakibara T, Saito T, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sato N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Delayed maturation of neurons of focal cortical dysplasia IIA and IIB: consideration from specific neocortical-layer marker expression. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71 (8): 741-749.
4. Itoh M, Tahimic CGT, Ide S, Otsuki A, Sasao ka T, Noguchi S, Oshimura M, Goto Y, Kurimasa

A. Methyl CpG-binding protein isoform MeCP2\_e2 is dispensable for phenotypes but essential for embryo viability and placenta development. *J Biol Chem* 2012; 287 (17): 13859-13867.

5. Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, Matsuda J, Ogawa S, Iida M, Kubo T, Tabe M, Itoh M, Higaki K, Nanba E, Ohno K. Therapeutic Chaperone Effect of N-Octyl 4-Epi- $\beta$ -Valienamine on Murine G<sub>M1</sub>-Gangliosidosis. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 92-98.

6. Kaido T, Otsuki T, Saito Y, Sugai K, Takahashi A, Kaneko Y, Sakakibara T, Saito Y, Takahashi H, Honda R, Nakagawa E, Sasaki M, Kakita A, Itoh M. Novel pathological abnormalities of deep brain structures including dysplastic neurons in anterior striatum associated with focal cortical dysplasia in epilepsy. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10:217-225.

7. 伊藤雅之. てんかんの病理. 最新医学別冊. 新しい診断と治療のABC 74. てんかん. 最新医学社. 大阪. 72-82pp, 2012.

## 2.学会発表

1. Itoh M, Okazaki S, Kawawaki H, Inoue T, Goto Y. GABAergic interneurons lead to the epileptogenesis: Interneuron pathology associated with ARX mutation. Symposium 1, Basic Science. The 10th European Congress on Epileptology. London, UK, 1, October, 2012.

2. Itoh M, Inage Y, Kitamura K, Goto Y, Halliday WC. GABAergic interneuron pathology: ARX normal development and its mutation. The 10th European Congress of Neuropathology, Edingburgh, UK, 5-9 June, 2012.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得                   なし。

2. 実用新案登録           なし。

3. その他                   なし。

表1 ジュベール症候群、デカバン症候群、セニール・ローケン症候群、COACH症候群の既報告原因遺伝子

略名	染色体	病型	遺伝子名
INPP5E	9q34.3.	JBTS1	inositol polyphosphate-5-phosphatase
TMEM216	11q13	JBTS2	TMEM216 transmembrane protein 216
AHI1	6q23	JBTS3	Abelson helper integration site 1
NPHP1	2q13	JBTS4	nephronophthisis 1 (juvenile)
CEP290	12q21.32	JBTS5	centrosomal protein 290kDa
TMEM67	8q21	JBTS6/COACH	transmembrane protein 67
RPGRIP1L	16q12.2	JBTS7/COACH	RPGRIP1-like
ARL13B	3q11.2	JBTS8	ADP-ribosylation factor-like 13B
CC2D2A	4p15.3	JBTS9/COACH	coiled-coil and C2 domain containing 2A
CXORF5(OFD1)	Xp22.3	JBTS10	oral-facial-digital syndrome 1
TTC21B	2q24	JBTS11	tetratricopeptide repeat domain 21B
KIF7	15q26	JBTS12	kinesin family member 7
TCTN1	12q24	JBTS13	tectonic family member 1
TMEM237	2q33	JBTS14	transmembrane protein 237
CEP41	7q32	JBTS15	centrosomal protein 41kDa
TMEM138	11q	JBTS16	transmembrane protein 138
C5ORF42	5p13	JBTS17	chromosome 5 open reading frame 42
TCTN3	10q24	JBTS18	tectonic family member 3
ZNF423	16	JBTS19	zinc finger protein 423
TMEM231	16q23.1	JBTS20?	transmembrane protein 231
EXOC8	1q42.2	JBTS21?	exocyst complex component 8
NPHP4	1p36.31	SLS4	nephronophthisis 4
IQCB1	3q21	SLS5	IQ motif containing B1
CEP290	12q21	SLS6	Centrosomal protein 290kDa
SDCCAG8	1q44	SLS7	serologically defined colon cancer antigen 8

JBTS: ジュベール (Joubert) 症候群、COACH: COACH症候群、SLS: セニール・ローケン (Senior-Loken) 症候群。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

繊毛障害による先天異常疾患群の患者データベース構築に関する研究

研究分担者 岩崎裕治 東京都立東部療育センター 副院長  
研究協力者 有馬正高 東京都立東部療育センター 院長  
研究協力者 井手秀平 東京都立東部療育センター 医師  
研究協力者 伊藤秀一 国立成育医療研究センター 医長  
研究協力者 林 雅晴 東京都医学総合研究所 副参事研究員  
研究協力者 松坂哲應 長崎県立こども医療福祉センター 所長

研究要旨

有馬症候群は、乳児期早期より重度精神運動発達遅滞、先天性視覚障害、嚢胞腎(若年性ネフロン癆)、眼瞼下垂、小脳虫部欠損を呈する疾患である。1971年に本邦で初めて報告された疾患であり、当研究班で昨年度疫学的な実態調査を行った。有馬症候群の原因は不明であるが、症状などからJoubert症候群などの繊毛障害による疾患群に含まれる可能性がある。今年度昨年度の調査をもとに有馬症候群や他の繊毛障害による先天性疾患群のデータベースを作成し、診断基準作成と診断困難例への診断サービス、生物試料の収集、管理、ホームページを作成し、繊毛障害関連疾患の情報ならびに疫学データなどを公表し、疾患概念の普及や早期診断に役立てた。

A．研究目的

有馬症候群は、乳児期早期より重度精神運動発達遅滞、先天性視覚障害、嚢胞腎(若年性ネフロン癆)、眼瞼下垂、小脳虫部欠損を呈する疾患である。1971年に本邦で初めて報告された疾患であり、当研究班で昨年度疫学的な実態調査を行った。今回それをもとに有馬症候群および繊毛障害による先天性疾患群のデータベースを作成し、診断基準作成と診断困難例への診断支援、生物試料の収集、管理、ホームページを作成し、繊毛障害関連疾患の情報ならびに疫学データなどを公表し、疾患概念の普及や早期診断に役立てることが目的である。

B．研究方法

昨年度の有馬症候群における疫学的実態調査より、小児科医、病理医、腎臓医、遺伝医等が参加して症例検討を行い、繊毛障害による先天異常疾患群の実態調査および診断基準の検討を行い、患者数と全国分布を明らかにする。またこれらをもとに患者データベースを構築し、診断基準作成と診断困難例への診断支援を行っていく。また協力が得られた患者から生物試料の収集、管理を行い、遺伝子分析を行う施設へのリソースの提供を行う。また有馬症候群および繊毛障害による先天性疾患群に関するホームページを作成し、繊毛障害関連疾患の情報ならびに疫学データなどを公表し、疾患概念の普及や早期診断に役立てていく。また日本小児神経学会、日本小児科学会へ診断基準を提唱し、疾患概念の普及と診断サポート体制を確

立する。

（倫理面への配慮）

研究項目は、患者データベース構築と生体試料の保管に関する研究であり、この研究に関する倫理面での承認については、都立東部療育センター倫理委員会にて、平成22年に承認されている。今回、繊毛障害による先天性疾患群ということで、取り扱う疾患を拡大し、また臨床データの集積を行い、データベース化し、疾患の情報をホームページにて公開することとしたため（個人情報には公開しないが）、都立東部療育センターにて新たな倫理委員会での承認を受けた。

C．研究結果

1. 昨年度の有馬症候群の調査から、有馬症候群8例、Joubert症候群15例をデータベースに登録した。調査時の年齢は、2歳から28歳（平均12.0歳）で、男女比が11:11(1名不明)であった。有馬症候群と診断された症例は3歳から28歳（平均16.4歳）、Joubert症候群と診断された症例は2歳から23歳（平均9.7歳）であった。有馬症候群8例の性別は男性3名、女性5名であった。家族歴では、有馬症候群の2例に姉妹例があった。別の有馬症候群の1例ではJoubert症候群の同胞例があった。症状では、精神運動発達遅滞は全例にみられ、有馬症候群ではすべて重度以上であった。小脳虫部欠損は、低形成も含めると全例でみられた。有馬症候群では、Dandy-Walker症候群が1例、脳幹部低形成ま

たは萎縮が2例と脳幹形成障害を伴う症例があった。腎機能障害は、有馬症候群では全例にみられ、1歳未満の発症が3例で、10歳以下が2例であった。さらに、10歳代に進行したものが3例でいずれも重篤であり、透析あるいは腎移植を余儀なくされている。一方、Joubert症候群では、4例に腎機能障害（含水腎症、低浸透圧尿）がみられたが、12例にはみられなかった。視覚障害は、有馬症候群で全例にみられた。Joubert症候群の8例にみられたが、2例ではみられなかった（不明5例）。また、眼瞼下垂は有馬症候群の7例にみられ、1例にはみられなかった。一方、Joubert症候群で8例にみられ、6例ではみられなかった（不明1例）。肝機能障害は、有馬症候群で2例にみられ、6例で認めなかった。Joubert症候群の2例にみられ、12例で認めなかった（不明1例）。また以下の有馬症候群の臨床診断基準を検討し日本小児科学会誌に投稿した。

#### 主要症状

- A 重度の精神運動発達遅滞
- B 小脳虫部欠損・低形成（脳幹部の形態異常を伴うことがある）
- C 乳幼児期から思春期に生ずる進行性腎機能障害
- D 病初期からみられる視覚障害（網膜部分欠損などを伴うことあり）
- E 片側あるいは両側性の眼瞼下垂様顔貌（症状の変動があることがある）

#### 判定基準

- A-Dは有馬症候群の診断に必須の症状。Eがない場合は疑いとする。
- A-Bは乳幼児期よりみられ、C-Dは進行とともに顕在化してくることがある。

#### 参考所見

##### 臨床所見

- 顔貌の特徴：眼瞼下垂、眼窩間解離、鼻根扁平、大きな口
- 病初期から脱水、成長障害、不明熱をみることがある。

##### 検査所見

- 血液検査：貧血、高BUN、高クレアチニン血症等
- 尿検査：低浸透圧尿、高 2マウカウ マリ尿、NAG尿
- 網膜電位（ERG）検査：反応消失または著減
- 頭部CT、MRI検査：小脳虫部欠損・低形成、脳幹低形成
- 腎CT、MRI、超音波検査：多発性腎嚢胞
- 腎生検：ネフロン癆
- 腹部エコー検査：脂肪肝、肝腫大、肝硬変などの肝障害

#### 2. 診断支援など

昨年度の学会報告以来、メールにての問い合わせが2件、実際の患者の紹介が3件あった。そのうち診断についての相談が3件、治療についての相談が1件、セカンドオピニオンを求めているものが1件であった。1件は協力研究者のもとへ紹介した。

#### 3. ホームページの作成

「有馬症候群とジュベール症候群の窓」という研究班のホームページを立ち上げて、疾患情報の公開とデータベースへの登録の案内をした。

#### D. 考察

繊毛はあらゆる器官にあり、器官発生の際の繊毛運動は正中部および左右器官の形成に重要な物質流をつくる。この機能障害は全身性器官形成障害をもたらす。繊毛運動に関与する遺伝子としてAHI 1、NPH P1などが知られ、それらはジュベール（Joubert）症候群の原因遺伝子でもある。ジュベール症候群は、呼吸異常、精神運動発達遅滞、小脳虫部欠損を特徴とする疾患である。また、有馬症候群は、乳児期早期より重度精神運動発達遅滞、先天性視覚障害、嚢胞腎（若年性ネフロン癆）、眼瞼下垂、小脳虫部欠損を呈する疾患で、ジュベール症候群関連疾患と考えられている。有馬症候群は、1971年に有馬正高（東京都立東部療育センター院長）が世界で初めて報告した疾患で、その多くは本邦からの報告だが、未だ原因が解明されていない。他にDekaban症候群、Senior Loken症候群（先天性視覚障害、ネフロン癆、精神遅滞）、COACH症候群（先天性眼球障害、肝線維化、精神遅滞、小脳虫部低形成）などがジュベール症候群関連疾患として知られている。本研究では、これら5疾患を対象とし、本邦に比較的多い有馬症候群とジュベール症候群およびその関連疾患とに大別して研究をすすめている。

昨年度我々は有馬症候群の全国の患者数および臨床実態の調査を行い、有馬症候群の特徴と診断基準を明らかにした。今後、繊毛障害による先天性疾患群もふくめたデータベースへの登録を元に、本邦における有馬症候群、ジュベール症候群、ジュベール症候群関連疾患の患者の治療や療育状況を明らかにし、諸外国との比較や共同研究などにより、より効率的で最適な臨床対応を考えていく予定である。また、ホームページを作成したので、これを通して、患者や、診療に携わっている医療関係者に、これら疾患の最新医学、医療情報を提供していく。そして、今後有馬症候群およびジュベール症候群関連疾患の未知の原因遺伝子の同定と病態解明、治療法開発のための分子生物学的研究につなげる。

#### E. 結論

有馬症候群の疫学的研究をもとに、繊毛障害による先天性疾患群のデータベースを作成し、またホームページを通じて、疾患の情報提供、診断支援などを行った。今後、原因遺伝子の解析を行っていく。

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

1. 岩崎裕治 . NICU後の障害児の行方 重症心身障害児施設の立場から . *Journal of Clinical Rehabilitation* 2012; 21: 278-281.

2. 岩崎裕治、家室和宏、宮野前健、倉澤卓也、益山龍雄、田村正徳 . 療育施設における医療的ケアの必要な入所児(者)およびNICU長期入院児を含む受け入れ状況等の実態調査 . *日本重症心身障害学会誌* 2012; 37: 117-124.

##### 2 . 学会発表

1. 岩崎裕治、伊藤雅之、大野耕策、井手秀平、井上岳彦、林雅晴、松坂哲應、有馬正高 . 有馬症候群の実態解明 : 全国疫学調査からの報告 (Nationwide Survey of Arima Syndrome: The First Report of Clinical Features.) 平成24年5月18日 第54回日本小児神経学会総会 札幌

2. 岩崎裕治、家室和宏、北住映二、口分田政夫、川又協子、末光茂 . 全国における重症心身障害児(者)入所待機者数及び実態の把握に関する調査報告 . 平成24年9月28日 第38回日本重症心身障害学会

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし。

2. 実用新案登録 なし。

3. その他 なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

先天異常疾患群の臨床および遺伝子解析と生体試料の保管に関する研究

研究分担者 大野耕策 鳥取大学大学院医学系研究科脳神経小児科学 教授  
研究協力者 井上岳彦 ベリタス病院小児科 部長

研究要旨

先天性絨毛障害Congenital Ciliopathyの臨床症状のバリエーションを解析する目的で、当科を受診したJoubert症候群およびその類縁疾患27例について臨床症状の解析を行った。27例中25例は小脳虫部の異常を認め、21例はMolar Tooth Sign(MTS)を特徴とする小脳虫部欠損、1例はMTSを伴わない小脳虫部欠損、4例が低形成を示した。1例は小脳に異常を認めなかった。臨床症状の特徴から17例はJoubert症候群（1歳～15歳）、5例は網膜異常を伴うJoubert症候群（1歳～9歳）、1例はネフロン癆を伴うJoubert症候群（26歳）、2例はCerebello-Oculo-Renal症候群（Joubert症候群typeB、38歳と1歳）、1例はSenior-Loken症候群（14歳）、1例はJoubert症候群にミオチューブラー・ミオパチー（9歳）を合併していた。先天性絨毛障害には若年性ネフロン癆のみを来す例、Leberの先天盲のみを来す例が報告され、Joubert症候群関連の27例の解析でも、小脳虫部欠損（低形成）に、これら腎や網膜の障害が合併する頻度が高い。27例中25例は16歳未満で、今後若年性ネフロン癆が出現する可能性を注意していく必要がある。今後これらの症例の追跡とともに遺伝学的解析による遺伝子変異との関連を明らかにして、予後の推察を行う必要がある。

A．研究目的

先天性絨毛障害による疾患は、若年性ネフロン癆、Leberの先天盲、Senior-Loken症候群（先天盲、若年性ネフロン癆、知的障害）、また小脳虫部の異常を伴うJoubert症候群（精神運動発達遅滞、呼吸異常、異常眼球運動、小脳虫部欠損）、COACH症候群（知的障害、小脳虫部欠損、肝線維化、眼球障害）、有馬症候群（重度精神遅滞、小脳虫部欠損、若年性ネフロン癆、先天性視覚障害、眼瞼下垂）、Cerebello-Oculo-Renal症候群（Joubert症候群に先天盲、若年性ネフロン癆）、などが知られている。先天性絨毛障害の臨床的スペクトラムを知る目的で当科に紹介された27例のJoubert症候群およびその関連疾患の臨床症状の解析を行った。

B．研究方法

【患者】

当科に遺伝子検査を目的に紹介された例、当科を受診した例について、臨床症状を紹介元の主治医または当科にて図1の調査表に記入を依頼した。

Joubert症候群関連疾患調査票

患者年齢(本検査時): 歳 ヶ月、性別: 男・女  
診断時年齢: 歳 ヶ月  
家族歴: 有・無  
血縁症: 有・無  
<神経学的症状>  
筋緊張低下: 有・無 (検査法: )  
精神運動発達遅滞: 有・無 (発達指数 または 知能指数 )  
(歩行開始時期: 歳 ヶ月)  
眼球運動失行(異常眼球運動): 有・無  
呼吸異常: 有・無  
自閉的行動: 有・無  
その他の問題行動: 有・無  
その他の異常: 有・無  
<眼科症状> 網膜症: 有・無、眼瞼下垂: 有(片側・両側)・無  
その他の異常: 有・無  
<腎臓症状> ネフロン癆: 有・無  
腎エコー検査異常: 有・無  
<その他の臓器異常> 有・無  
<外表面形> 多趾症: 有・無、多趾症: 有・無  
その他の異常: 有・無  
<頭部MRI異常> Molar tooth sign: 有・無、小脳虫部欠損: 有・無  
その他の異常: 有・無

図1 調査表

Joubert症候群は臨床的に呼吸異常、眼球運動失行を伴う異常眼球運動、精神運動発達遅滞を示すが、特徴的な画像所見は小脳虫部の欠損と脳幹及び小脳脚の臼歯状変形(Molar Tooth Sign、写真1)である。類縁疾患として小脳虫部欠損のみの例、小脳虫部低形成を伴う例も含めた。



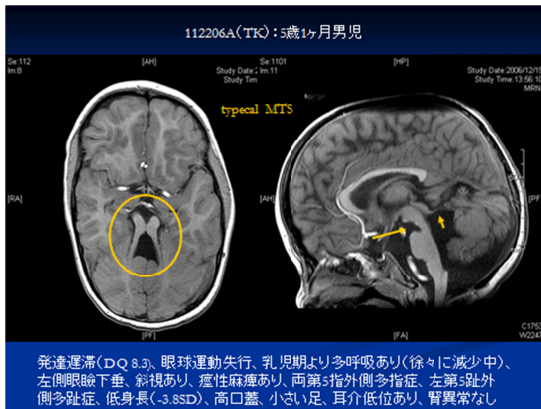


写真1 連結不可分匿名化番号112206AのMolar Tooth Sign.

(倫理面への配慮)出来る限りのインフォームドコンセントを得るように努力し、文書化した。連絡がつかなかった患者に対しては、倫理委員会の承認のもとに臨床データを連結不可能匿名化した。

### C. 結果 (表1)

男子11例、女子16例の27例が確認された。診断時平均年齢は1歳10ヶ月、受診時平均年齢は7歳0ヶ月であった。

筋緊張低下は24例(89%)に認めた。発達遅滞は26例(96%)に認めたが、遅滞のない11例は3ヶ月であり、今後遅滞が出てくる可能性が高い。8例の平均発達指数は49.3、2例の平均知能指数は48であった。自閉的行動は3例11%に認めた。

眼球運動失行は23例(85%)に認め、4例では認められなかった。呼吸異常は11例(41%)に認め、16例では認められなかった。

先天盲は3例(11%)に認め、先天盲を伴わない網膜症を2例(7.4%)、脈絡膜萎縮を1例に認めた。また片側眼瞼下垂を7名(26%)に、両側眼瞼下垂を1例に認めた。

若年性ネフロン癆26歳の1例認め、腎嚢胞を38歳、14歳と1歳の3例(11%)に認めた。

年齢	性別	発症経路	MTS	低緊張	発達遅滞	呼吸異常	網膜症	脈絡膜萎縮	眼瞼下垂	腎嚢胞	網膜下血
120806A	1y6m	女	+	+	+ (90)	+	+	+	+	+	+
031706A	1y6m	女	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+
070806A	2y1m	男	+	+	+ (40)	+	+	+	+	+	+
072806A	2y6m	女	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+
112206A	2y6m	男	+	+	+ (9)	+	+	+	+	+	+
042007A	1y6m	男	+	+	+ (9)	+	+	+	+	+	+
080107A	1y1m	女	+	+	+ (84)	+	+	+	+	+	+
080607A	1y6m	女	+	+	+ (43)	+	+	+	+	+	+
081507A	2y0m	男	+	+	+ (84)	+	+	+	+	+	+
090707A	2y0m	女	+	+	+ (93)	+	+	+	+	+	+
120907A	2y6m	女	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+
030908A	2y1m	女	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+
030908B	2y1m	女	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+
040108A	2y0m	女	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+
040108B	2y1m	女	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+
082108A	2y1m	男	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+
082308A	2y6m	女	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+
JS+neuro											
031207A	1y0m	男	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+
042507A	1y0m	女	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+
072407A	1y6m	女	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+
081507B	0y6m	男	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+
081708A	2y1m	男	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+
JS+neuro											
080607B	2y6m	女	+	+	+ (90)	+	+	+	+	+	+
JS+neuro											
120507A	1y0m	女	+	+	+ (90)	+	+	+	+	+	+
041908A	1y0m	男	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+
neuro+neuro											
100808A	1y4	男	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+
JS+neuro											
022707A	2y6m	男	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+
neuro+neuro											
022807A	2y0m	男	+	+	+ (85)	+	+	+	+	+	+

表1 27例の臨床症状のまとめ

外表奇形では多指症が1名、多趾症を2例に認めた。頭部MRIではMolar Tooth Sign(MTS)を21例(78%)、1例はMTSを伴わない小脳虫部欠損、4例は小脳虫部

の低形成を認め、1例では小脳虫部の異常を認めなかった。小脳虫部低形成を示した例の中で、1例は知的障害、眼球運動失行、脈絡膜萎縮と腎嚢胞を伴うCORSと考えられ、MTSを伴わない小脳虫部欠損の例は知的障害、異常眼球運動、先天盲を伴う例であった。また小脳虫部に異常のない1例は、知的障害、異常眼球運動、先天盲、腎嚢胞を伴うSenior-Loken症候群(SLS)と考えられた。

その他の異常として、脳瘤を伴う水頭症を1例に、異所性灰白質+脳梁部分欠損を1例に、小脳内多発嚢胞を1例に、ミオチューブラーミオパチーを1例に認めた。

### D. 考察

MTSを伴う小脳虫部欠損あるいは小脳虫部低形成に発達遅滞、呼吸異常、眼球運動異常を伴う例は、腎の異常、眼の異常を伴う例があり、腎の発生、眼球特に網膜の発生と関連し、多様なスペクトラムを形成していることが明らかになった。小脳のMTS、腎の異常、眼の異常と今回の27例を分類すると、図2に示すように、Joubert症候群17例、Joubert症候群+若年性ネフロン癆1例、Joubert症候群+網膜の異常5例、Cerebello-Oculo-Renal症候群(CORS、Joubert症候群B型)2例、Senior-Loken症候群(SLS)1例と分類された(図2)。

先天性絨毛障害による疾患では、若年性ネフロン癆、Leberの先天盲が起こり、小脳虫部の特徴的な発生異常を示すJoubert症候群では、これらの合併の頻度が高い可能性を注意して診ていく必要がある。特に27例中25例は16歳未満で、今後若年性ネフロン癆が出現する可能性を注意していく必要がある。

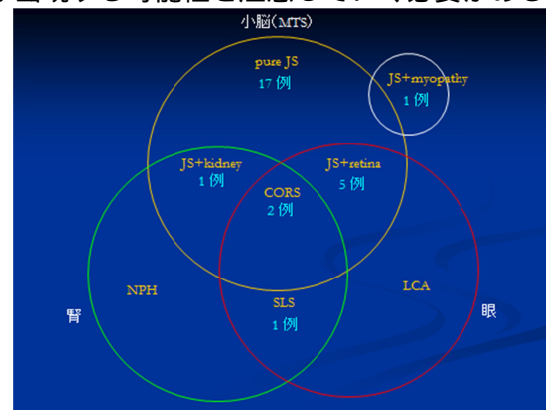


図2 27例の病型分類

### E. 結論

今後これらの症例の追跡とともに、遺伝学的解析による原因遺伝子変異との関連を明らかにして、今後の推察を行う必要がある。

### G. 研究発表

1. 論文発表

1. Uchiyama HT, Saito DN, Tanabe HC, Harada T, Seki A, Ohno K, Koeda T, Sadato N. Distinction between the literal and intended meanings of sentences: a functional magnetic resonance imaging study of metaphor and sarcasm. *Cortex* 2012;48(5):563-83.
2. Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, Matsuda J, Ogawa S, Iida M, Kubo T, Tabe M, Itoh M, Higaki K, Nanba E, Ohno K. Therapeutic chaperone effect of N-octyl 4-epi- $\alpha$ -galactosylamine on murine G(M1)-gangliosidosis. *Mol Genet Metab* 2012;106(1):92-8.
3. Aguilar-Moncayo M, Takai T, Higaki K, Mena-Barragán T, Hirano Y, Yura K, Li L, Yu Y, Nishimura H, García-Moreno MI, Ishii S, Sakakibara Y, Ohno K, Nanba E, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Suzuki Y. Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: pharmacological chaperones for Fabry disease and GM1 gangliosidosis. *Chem Commun (Camb)* 2012;48(52):6514-6.
4. Luan Z, Li L, Higaki K, Nanba E, Suzuki Y, Ohno K. The chaperone activity and toxicity of ambroxol on Gaucher cells and normal mice. *Brain Dev* 2012 Jun 7. [Epub ahead of print]
5. Castilla J, Rísquez R, Cruz D, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Díaz Y, Ortiz Mellet

C, García Fernández JM, Castellón S. Conformationally-Locked N-Glycosides with Selective  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory Activity: Identification of a New Non-Iminosugar-Type Pharmacological Chaperone for Gaucher Disease. *J Med Chem* 2012;55(15):6857-65.

## 2.学会発表

1. Ohno K. Chemical chaperone therapy for neuropathic Gaucher disease. The 2nd ACIMD/12th AEWIEM/12th KCIMD JOINT MEETING Lotte Hotel, Seoul, Korea, April 1-4, 2012
2. Ohno K. Treatment Strategies for Niemann-Pick type C disease. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disease & 17th Japanese Society for Lysosomal Disease Tokyo Prince Hotel October 5, 2012
3. 大野耕策. ゴーシェ病のシャペロン療法. 第1回日本シャペロン療法研究会 キャンパス・イノベーションセンター 東京 平成24年11月11日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得                   なし。
2. 実用新案登録           なし。
3. その他                   なし。